

IMIDAZO-ANNELETED ISO- AND HETEROCYCLES AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION

Publication number: RU2076105 (C1)

Publication date: 1997-03-27

Inventor(s): KHOLGER KHAJCH [DE]; ADALBERT VAGNER [DE]; KHAJNTS-VERNER KLEEMANN [DE]; KHERMANN GERKHARDS [DE]; BERNVARD SHELKENS [DE] +

Applicant(s): HOECHST AG [DE] +

Classification:

- international: A61K31/33; A61K31/415; A61K31/4184; A61K31/435; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/495; A61K31/505; A61P9/10; A61P9/12; C07D235/06; C07D235/08; C07D235/22; C07D235/24; C07D403/10; C07D409/06; C07D471/04; C07D487/04; C07D519/00; A61K31/33; A61K31/415; A61K31/4164; A61K31/435; A61K31/4353; A61K31/44; A61K31/495; A61K31/505; A61P9/00; C07D235/00; C07D403/00; C07D409/00; C07D471/00; C07D487/00; C07D519/00; (IPC1-7): A61K31/415; C07D235/00; C07D239/00; C07D403/10; C07D403/10; C07D471/04

- European: C07D235/08; C07D409/06; C07D471/04; C07D487/04

Application number: SU19925053022 19920911

Priority number(s): DE19914130659 19910914; DE19914131325 19910920

Also published as:

EP0533058 (A1)
EP0533058 (B1)
PT533058 (E)
PL171766 (B1)
NZ244303 (A)

more >>

Abstract not available for RU 2076105 (C1)

Abstract of corresponding document: **EP 0533058 (A1)**

Compounds of the formula (I) in which the symbols have the following meaning: X represents a monocyclic radical having 3, 4 or 5 ring atoms, R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, R<5>, R<12> and R<13> is, for example, an alkyl radical q is zero or 1 L is, for example, the methylene group A is the radical, for example, of a heterocycle are highly effective as antagonists of angiotensin II receptors. They can be used as pharmaceuticals or diagnostics.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 076 105** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 403/10, 471/04, A 61 K**
31/415//((C 07 D 403/10, 235:00,
239:00)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5053022/04, 11.09.1992
(30) Приоритет: 14.09.1991 DE P 4130659.7
20.09.1991 DE P 4131325.9
(46) Дата публикации: 27.03.1997
(56) Ссылки: Патент EP N 253310, кл. C 07 D
233/68, 1988.

(71) Заявитель:
Хехст АГ (DE)
(72) Изобретатель: Хольгер Хайч[DE],
Адальберт Вагнер[DE], Хайнц-Вернер
Клееманн[DE], Херманн
Герхардс[DE], Бернвард Шелькенс[DE]
(73) Патентообладатель:
Хехст АГ (DE)

(54) ИМИДАЗО-АННЕЛИРОВАННЫЕ ИЗО- И ГЕТЕРОЦИКЛЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:
Использование в качестве
высокоэффективных антагонистов
рецепторов ангиотензина-2. Сущность
изобретения: имидазо-аннелированные изо- и

гетероциклы и способ их получения
алкилированием соответствующего
имидазопроизводного подходящим
алкилирующим агентом. 2 с. и 1 з.п. ф-лы, 1
табл.

RU 2 076 105 C1

RU 2 076 105 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 076 105** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 403/10, 471/04, A 61 K
31/415/(C 07 D 403/10, 235:00,
239:00)**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5053022/04, 11.09.1992

(30) Priority: 14.09.1991 DE P 4130659.7
20.09.1991 DE P 4131325.9

(46) Date of publication: 27.03.1997

(71) Applicant:
Khekhst AG (DE)

(72) Inventor: Khol'ger Khajch[DE],
Adal'bert Vagner[DE], Khajnts-Verner
Kleemann[DE], Khermann
Gerkhards[DE], Bernvard Shel'kens[DE]

(73) Proprietor:
Khekhst AG (DE)

(54) **IMIDAZO-ANNELATED ISO- AND HETEROCYCLES AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology. SUBSTANCE: method
is carried out by alkylation of suitable

imidazo derivative with suitable alkylating
agent. EFFECT: improves efficiency of the
method. 4 cl, 1 tbl

RU 2 076 105 C1

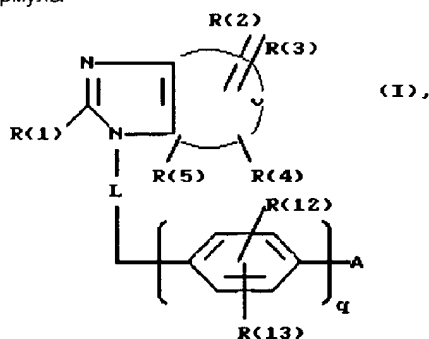
RU 2 076 105 C1

Изобретение относится к имидазо-аннелированному изо- и гетероциклам, способу их получения и к средствам на их основе.

Из EP-A 399 731, EP-A 399 732, EP-A 400 835 и EP-A 434 038 известны имидазо-аннелированные, ароматические соединения такие как антагонисты рецепторов ангиотензина II. Однако ни в одной из этих публикаций не описаны соединения, которые одновременно имеют циклически замещенное фенильное кольцо, в качестве заместителя у азота имидазольного кольца и гетероцикл, аннелированный с имидазольным кольцом, точно так же мало известны соединения, несущие аннелированные с имидазолом гомоароматические углеводороды и одновременно бифенильную группу на атоме азота имидазола; так же неизвестны никакие соединения, которые на бифенильной группе несут остаток сульфонилмочевины или сульфонилуретановый остаток.

В настоящее время найдены производные имидазола, которые неожиданным образом являются высокоэффективными антагонистами рецепторов ангиотензина-II, как ин vivo, так и таюже ин vitro.

Изобретение касается соединений формулы



символы имеют следующее значение:

X означает моноциклический остаток с 3, 4 или 5 атомами в кольце или бициклический остаток с 8-10 атомами в кольце, который частично или полностью может быть гидрирован и в котором одна или несколько CH- или CH₂-групп могут быть замещены N, NH или O;

- R(1)
 1. (C₁-C₁₀)-алкил,
 2. (C₃-C₁₀)-алкенил,
 3. (C₃-C₁₀)-алкинил,
 4. OR (6)
 5. (C₃-C₈)-циклоалкил,
 6. (C₄-C₁₀)-циклоалкилалкил,
 7. (C₅-C₁₀)-циклоалкилалкенил,
 8. (C₅-C₁₀)-циклоалкилалкинил,
 9. (CH₂)_m-B-(CH₂)_n-R(7)
 10. бензил,
 11. остаток, определяемый под номерами 1. 2. 3 или 9, который монозамещен с помощью CO₂R(6)

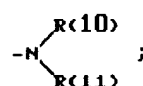
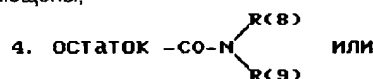
12. Остаток, определяемый под номером 1. 2. 3, или 9, где от 1 вплоть до всех H-атомов замещены фтором, или

13. Остаток, определяемый под номером 10, который у фенила замещен 1 или 2 одинаковыми или различными остатками из ряда включающего галоген, (C₁-C₄)-алкоксил и нитро; R(2), R(3), R(4) и R(5) одинаковые или различные и означают:

1. водород, галоген; гидроксил, циано, сульфо, формил, бензоил, (C₁-C₈)-ацил, (C₁-C₈)-ацилокси, меркапто, карбоксил, (C₁-C₄)-алкоксикарбонил;

2. линейный или разветвленный, в случае необходимости замещенный, содержащий вплоть до 6 C-атомов алкильный, алкенильный, алкоксильный или аллилтио-остаток;

3. арильный, арилалкильный или арилалкенильный остаток, в котором алкильный или алкенильный заместитель, неразветвленный или разветвленный, имеет вплоть до 6 C-атомов, а арильный заместитель означает моноциклический остаток с 5 или 6 атомами в кольце или конденсированные кольца с 8 до 14 атомами в кольце, в которых содержатся один или несколько гетероатомов, как O, N или S, и которые могут быть в случае необходимости замещены,



R(6)

1. водород,
 2. (C₁-C₈)-алкил,
 3. (C₃-C₈)-циклоалкил,

4. фенил,
 5. бензил или

6. определяемый в п.2 остаток, в котором от 1 вплоть до всех H-атомов замещены фтором;

1(7)

1. водород,
 2. (C₁-C₈)-алкил,
 3. (C₃-C₈)-циклоалкил,
 4. (C₂-C₄)-алкенил или
 5. (C₂-C₄)-алкинил;

R(8) и R(9) или R(10) и R(11) или одинаковые или разные, и означают:

1. водород,
 2. (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-алкенил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксилом или (C₁-C₆)-алкоксилом;

3. арил или (C₁-C₆)-алкиларил, где алкильный остаток- моноциклический с 5 или 6 атомами в кольце или бициклический с 8-10 атомами в кольце, в случае необходимости содержит один или несколько гетероатомов, как O, N и S, и замещен 1-им или 2-мя одинаковыми или разными остатками из ряда: галоген, гидроксил, гидроксил, нитро, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкенил, (C₁-C₄)-алканоил, (C₁-C₄)-алканоилокси и CO₂R (6);

или

R(8) и R(9) или R(10) и R(11) вместе с несущим их N-атомом образуют 2- до 8-членное кольцо, которое насыщено или ненасыщено, может содержать другой гетероатом, выбираемый из группы: N, O и S, и незамещенный или замещенный галогеном, гидроксилом, (C₁-C₄)-алкилом, (C₁-C₄)-алкенилом, (C₁-C₄)-алкилокси и CO₂R(6),

или

R(10) и R(11), или одинаковые или разные, означают ацильный остаток, содержащий до 6

C-атомов, или (C₁-C₆)-алкильный или (C₆-C₁₂)-арильный остаток, которые могут быть в случае необходимости замещены галогеном или (C₁-C₆)-алкильными остатками; L (C₁-C₃) алкандиол;

R(12)- и R(13)-одинаковые или различные, и означают:

1. водород,
2. галоген,
3. нитро,
4. (C₁-C₄)-алкил или
5. (C₁-C₂) алкоксил;

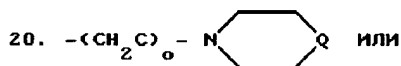
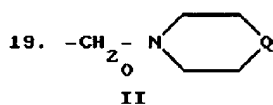
q 0 или 1;

A означает или:

1. остаток гетероцикла с 5-10 атомами в кольце; который может быть моноциклическим или бициклическим, и где вплоть до 9 атомов кольца являются C-атомами; который замещен или замещен вплоть до 6 преимущественно до 3-х, одинаковыми или различными остатками R(14) и R(15), или

2. бифенильный остаток, который не замещен или замещен вплоть до 4-х, преимущественно до 2-х, одинаковыми или разными остатками R(14) и R(15), причем "A" однако обязательно замещен, по меньшей мере, одним остатком, определяемом для R(15) в п.п. 18. 19. 28. 40 или 42, а q нулю, R(14)-1. галоген,

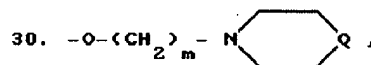
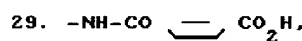
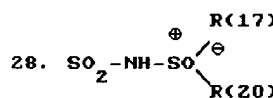
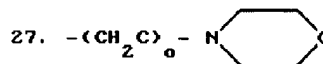
2. оксо,
3. нитрозо,
4. нитро,
5. амина,
6. циано,
7. гидроксил,
8. (C₁-C₆)-алкил,
9. (C₁-C₄)-алканоил,
10. (C₁-C₄)-алканойлоксил,
11. CO₂R(6),
12. метансульфониламино,
13. трифторметансульфониламино,
14. -CO-NH-OR (16)
15. -CO₂-NR (17)R (18),
16. -CH₂-OR (18),
17. (C₁-C₄)-гетероарил-(CH₂)_q,
- преимущественно 1-тетразолил,
18. (C₇-C₁₃)-арил,



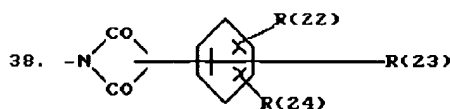
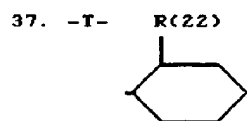
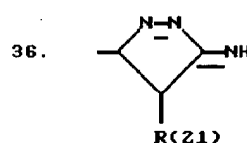
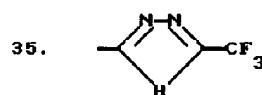
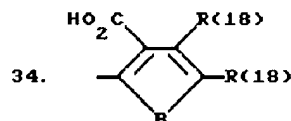
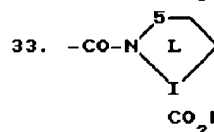
21. (C₆-C₁₂)-арил;
- R₁₅ означает:
1. водород,
2. (C₁-C₆)-алкил,
3. (C₃-C₈)-циклоалкил
4. (C₆-C₁₂)-арил,
5. (C₇-C₁₃)-арил,
6. (C₁-C₄)-алкокси,
7. (C₁-C₄)-алканойлокси,
8. (C₁-C₆)-гетероарил,
9. CO₂R (6)-
10. галоген,
11. циано,
12. нитро,
13. NR (17) R (18),

14. гидроксил,
15. -CO-NH-CHR (19) -CO₂R (6),
16. сульфо,
17. -SO₃R (6),
18. -SO₂-NR (18)-CO-NR (17) R (16),
- SO₂O-NR (18) -CO-O-R (17), -SO₂N(CO-O-R)
- (17))₂ или -SO₂-NR (18) -CS -R (17) R (16)
19. -NR (18) -CO-NR (17) -SO₂-CH₂-R (18),
20. -C(CF₃)₂OH,
21. фосфонокси,
22. -PO₃H₂,
23. -NH-PO(OH)₂,
24. -S(O)_L R (17),
25. -CO-R (20),
26. -CO-NR(17)R(16),

II



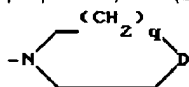
31. 5-тетразолил-NH-CO-
32. -CO-NH-NH-SO₂CF₃,



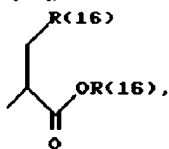
39. -CO-NH-SO₂-R (6),
40. -SO₂-NH-CO-R (17),
41. определяемый в п.4 остаток, замещенный 1-м или 2-мя одинаковыми или разными, остатками из ряда: галоген, циано, нитро, R (17) R (18) и гидроксил;

42. R вместе с R (14) означает -CO-NH-SO₂; R (16), R (17) - одинаковые или различные

1. водород,
2. (C₁-C₆)-алкил,
3. (C₃-C₈)-циклоалкил,
4. (C₆-C₁₂)-арил, преимущественно фенил,
5. (C₆-C₁₀)-арил-(C₁-C₄)-алкил,
6. (C₁-C₉)-гетероарил, который частично или полностью может быть гидрирован, преимущественно 2-пиримидинил, 1-пиперидинил или хинуклидинил;
7. (C₃-C₆)-алкеноил;
8. определяемый под номерами в п.п. 4. 5. 6. 9. 14. 15. 16. 18. 19. или 20, остаток, замещенный 1-м или 2-мя одинаковыми или различными остатками из ряда: гидроксил, метокси, нитро, циано, CO₂R (6), трифторметил, -NR (25) R (26)



9. (C₁-C₉-гетероарил- (C₁-C₃)-алкил, причем гетероарильная часть частично или полностью может быть гидрирована,
10. определяемый под номером 2 остаток, в котором от 1 вплоть до всех H-атомов могут быть замещены фтором,
11. (C₂-C₆)-алкенил,
12. (C₃-C₈)-циклоалкенил,
13. (C₃-C₈)-циклоалкенил-(C₁-C₃)-алкил,
14. (C₃-C₈)-циклоалкил-(C₁-C₄)-алкил,
15. (C₆-C₁₀)-арил-(C₃-C₆)-алкенил,
16. (C₁-C₉)-гетарил-(C₃-C₆)-алкенил,
17. (C₃-C₆)-алкинил,
18. (C₆-C₁₀)-арил-(C₃-C₆)-алкинил,
19. (C₁-C₉)-гетероарил-(C₃-C₆)-алкинил,
20. Остаток формулы



причем R (16) не может иметь значение, указанное в п.20.

Стереосенстры могут быть как в R-, так и в S-конфигурации

21. R (16) R (17) вместе с несущим их N-атомом образуют гетероарил, который также частично или полностью может быть гидрирован.

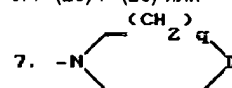
R (18)

1. Водород,
 2. (C₁-C₆)-алкил,
 3. (C₃-C₈)-циклоалкил,
 4. (C₆-C₁₂)-арил-(C₁-C₆)-алкил, преимущественно бензил,
 5. фенил или
 6. (C₁-C₉)-гетероарил;
- R (19)
1. водород,
 2. (C₁-C₆)-алкил,
 3. (C₃-C₈)-циклоалкил,
 4. фенил или
 5. бензил;
- R (20)
1. водород;
 2. (C₁-C₆) алкил,
 3. (C₃-C₈)-циклоалкил

4. фенил-(CH₂)_q-,

5. OR (19)

6. P (25) P (26) или



R (21) означает циано, нитро или CO₂R (18);

R (22) означает CO₂R (6) или CH₂CO₂R (6);

R (23) означает водород, галоген, (C₁-C₄) алкил или (C₁-C₄)-алкоксил;

R (24) означает водород, (C₁-C₄) алкил или фенил;

R (25) и R (26) одинаковые или разные и означают:

1. водород,
2. (C₁-C₄)-алкил,
3. фенил,
4. бензил или
5. α метилбензил;

I означает NR (23), O или CH₂;

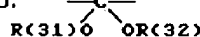
V означает O, NR (18) или S;

T означает:

1. простую связь,
2. -CO-
3. -CH₂-
4. -O-,
5. -S-,
6. -NR (28)-,
7. -CO-NR (28)-,
8. -NR (28) -CO-,
9. -O-CH₂-,
10. -CH₂-O-,
11. -S-CH₂-,
12. -CH₂-S-,
13. -NH-CR (27) R (29)-,
14. -NR (28) -SO₂-,
15. -SO₂-NR (28)-,
16. -CR (27) R (29) -NH-,
17. -CH=CH-,
18. -CF=CF-,
19. -CH=CF-,
20. -CF=CH-,
21. -CH₂-CH₂-,
22. -CF₂-CF₂-,
23. -CH(OR) (6)-,
24. -CH(OCOR) (19))-,
25. -C- , или



26.



R (27) и R (29) одинаковые или разные и означают:

водород, (C₁-C₅)-алкил, фенил, аллил или бензил;

R (28) означает: водород, (C₁-C₆)-алкил, бензил или аллил;

R (30) означает: 1. R (27) R (28),

2. уреидо,
3. тиоуреидо,
4. толуол-4-сульфонил или

R (31) и R (32) одинаковые или разные и означают (C₁-C₄)-алкил,

или вместе (CH₂)_q;

Q означает: CH₂, NH, O или S;

n означает: целое число от 1 до 5;

m означает: целое число от 0 до 3;

о означает: целое число от 1 до 10;
г означает нуль, 1 или 2;
а также их физиологически совместимых солей.

Алкил, алкенил и алкинил могут быть линейными или разветвленными. Соответствующее относится и к производным от них остаткам, как алканойл или алкоксил.

Под циклоалкилом понимают также замещенные алкилом кольца. (C₆-C₁₂)-Арил это, например, фенил, нафтил, или бифенил, преимущественно фенил. Соответствующее имеет значение для производимых от них остатков, как ароил или аралкил.

Под (C₁-C₉) гетероарилом понимают, в особенности, остатки, которые производятся от фенила или нафтила, в которых одна или несколько СН-групп заменены N и/или в которых по меньшей мере две соседние СН-группы (при образовании пятичленного ароматического кольца) заменены S, NH или O. Далее также один или оба атома конденсационного участка бициклических остатков (как в индолизиниле) может быть N-атомом.

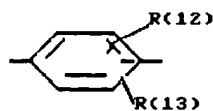
Это например, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиримидинил, индолил, индазолил, хинолил, ихизолинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил.

Под анеллированным гетеробициклом АН, от которого произведен остаток А, понимают, в частности, бициклическую систему с 8-10 атомами в кольце, из которых вплоть до 9 атомов кольца это С-атомы, причем два расположенных рядом друг с другом атома представляют собой общие составные части обоих колец. Одно или оба этих кольца формально производятся от бензола, в котором одна или несколько СН-групп заменены на N, O⁺ и S⁺ и/или в котором две соседние СН-группы [при образовании пятичленного ароматического кольца] заменены на S, NH или O.

"А" это, например, остаток бензотиофена, бензофурана, индола, изоиндола, индазола, бензимидазола, хинолина, изохинолина, фталазина, хиноксалина, хиназолина, циннолина, бензтиазола, бензтиазол-1,1-диоксида, кумарина, хромана, бензоксазола, бензизотиазола, бензодиазина, бензтриазола, бензтриазина, бензоксазина, имидазо-пиридина, имидазопиримидина, имидазопиразина, имидазо-пиридазина, имидазо-тиазола, пиразолопиридина, тиенопиридина и пирролипиридинидина. Названный гетеробицикл АН может быть также частично или полностью гидрирован. Преимущественно однако кольцо АН остается ароматическим, причем бензанеллированный гетеробицикл АН является особенно предпочтительным.

В случае S-содержащих и/или частично насыщенных остатков бицикла, например, также может быть оксо-замещен, как это имеет место в остатке бенз-1,2,3-триазинона.

Связывание "А" осуществляет от изоциклической или гетероциклической части при о нулю через алкандиол-мостик L, а при q 1 через одинарную связь, к группе

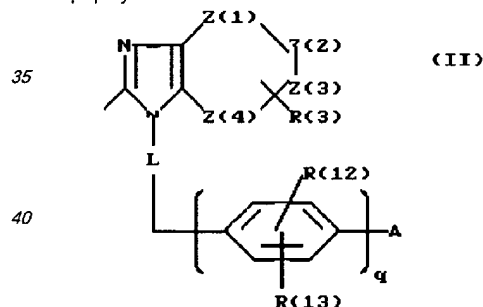


5 Под изо- или гетероциклом XH₂, от которого производится моно- или бициклический остаток X, понимают, например, остаток циклопентана, циклогексана, циклогептана, циклопентена, циклогексена, циклогептена, бензола, нафталина, фурана, тиафена, пиррола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиперидина, пиперазина, морфолина, индола, индазола, оксазола, изоаксазола, хинолина, изохинолина, бензтиофена, бензофурана, бензтиазола, бензоксазола, имидазопиридина, имидазопиримидина и фурапиридина. Галоген это фтор, хлор, бром и йод.

Под физиологически совместимыми солями соединений формулы 1 понимают как их органические, так и неорганические соли, как они описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, I. Auflage Seite 1418 (1985).

На основании физической и химической стабильности и растворимости для кислотных групп предпочтительными являются соли натрия, калия, кальция и аммония; для основных групп соли с соляной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, карбоновыми кислотами или сульфоновыми кислотами, такими как уксусная, лимонная, бензойная, малеиновая, фумаровая, винная, п-толуолсульфоновая кислоты.

Предпочтительными соединениями формулы II являются:



45 в которой символы имеют следующее значение:

- L(1), L(2), L(3), и L(4):
1. -CH₂-,
2. -CH=,
3. остаток, определяемый под номером 2, причем 1 или 2 метиновые группы замены азотом; предпочтительно L(4) N,
R(1)
1. (C₁-C₁₀)-алкил,
2. (C₃-C₁₀)-алкенил
3. (C₃-C₁₀)-алкинил,
55 4. (C₃-C₈)-циклоалкил,
5. бензил или
6. бензил, который замещен, как описано выше;

60 R (2) и R (3) одинаковые или разные и обозначают:

1. водород,
2. гидроксил,
3. галоген,
4. линейный или разветвленный (C₁-C₆)-алкильный остаток, незамещенный или замещенный одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями из

в инертных растворителях при температурах вплоть до температуры кипения соответствующего растворителя.

Производные сульфонилмочевины (I) можно получать по выбору или из соответствующих сульфонамидов формулы (I) путем взаимодействия с изоцианатами или с 2,2,2-трихлорацетамидными производными пригодного амина, в инертных, высококипящих растворителях, как, например, диметилсульфоксид или из сульфонилуретанов формулы (I) путем воздействия соответствующего амина в инертном, высококипящем растворителе, как, например, толуол, при температурах вплоть до температуры кипения соответствующего растворителя.

Остаток сульфонамида можно получить, в случае необходимости, исходя из amino-группы, посредством перегруппировки Меервайна. Для этого гидрохлорид амина сначала диазотируют, а потом, в присутствии медного катализатора, вводят во взаимодействие с диоксидом серы в ледяной уксусной кислоте. Последующее воздействие аммиака приводит к сульфонамид-группе.

Алкилирование осуществляется в принципе известными способами аналогичным образом.

Имидазо-анналированные производные формулы III металлуруют, например, в присутствии основания. Предпочтительные основания это гидриды металлов формулы MH, как гидрид лития, натрия, или гидрид калия, например, в диметилформамиде или диметилсульфоксиде как растворителе, или алколюляты металлов формулы MOR, причем R означает метил, этил, трет-бутил, и реакция осуществляется в соответствующем спирте, диметилформамиде или диметилсульфоксиде. Образованные таким образом соли имидазопроизводных растворяют в апротонном растворителе, как ДМФ или ДМСО, и разбавляют подходящим количеством алкилирующего реагента.

Альтернативную возможность для депротонирования имидазольных производных представляет собой, например, реакцию взаимодействия с карбонатом калия в ДМФ или ДМСО.

Реакцию взаимодействия осуществляют при температурах ниже комнатной вплоть до температуры кипения реакционной смеси, преимущественно в пределах между +20°C и температурой кипения реакционной смеси, в течение примерно от 1 до 10 ч.

Предложенные согласно изобретению соединения формулы 1 оказывают антагонистическое действие на рецепторы ангиотензина II и поэтому их можно применять для лечения гипертензии, зависимой от ангиотензина-II.

Возможности применения заключаются при лечении таких заболеваний, как сердечная недостаточность, кардио-протекция, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца, артериосклероз, нефропатия, почечная недостаточность, а также сердечно-сосудистые заболевания мозга, как транзисторные ишемические приступы и кровоизлияние в мозг.

Ренин это протеолитический фермент из класса аспартилпротеаз, который как следствие различных стимулов (уменьшение объема, дефицит натрия, стимуляция

В-рецепторов) окологломерулярными клетками почек выделяется в круг кровообращения. Там он отщепляет выделившийся из печени ангиотензиногена дексапептил ангиотензина-1. Последний благодаря "превращающим ангиотензин ферментам" (ACE) переводится в ангиотензин-II. Ангиотензин II играет существенную роль при регуляции кровяного давления, так как он непосредственно повышает кровяное давление вследствие ангиоспазма. Дополнительно он стимулирует секрецию альдостерона из надпочечника и повышает таким образом через подавление выделения натрия внеклеточный объем жидкости, что в свою очередь, способствует повышению кровяного давления.

Пострецепторные действия это стимуляция фосфоинозитолового обмена (выделение Ca^{2+}), активация протеинкиназы C и способствование гормональным рецепторам, зависимым от AMP.

Сродство соединений формулы I к рецептору ангиотензина II можно определять путем измерения

вытеснения ^{125}I -ангиотензина-II или 3H -ангиотензина-II рецепторов в зону гломерулозных мембран надпочечников крупного рогатого скота. Для этого препарированные мембраны суспендируют в буфере при pH 7,4. Для того, чтобы предотвратить деградацию радиолиганды во время инкубации добавляют апротинин, ингибитор трипсин-активности. Дополнительно применяют приблизительно 1400 cpm изотопного индикатора с удельной активностью 74 TBq (ммоль) продается фирмой "Amersham Buchler" и такое количество рецепторного протеина, который связывает 50% изотопного индикатора. Реакция начинается в результате добавления 50 мкл мембранной суспензии к смеси 100 мкл буфера + апротинин; 50 мкл буфера с ангиотензином-II или без него или рецепторного антагониста и 50 мкл изотопного индикатора. После инкубационного периода в 60 мин, при температуре 25°C связанный и свободный радиолиганд отделяют путем фильтрационного анализа с помощью фильтров whatmann (R) GFIC на Скатрон^R (Skatron) накопителе клеток.

Неспецифические связывания предотвращаются путем обработки фильтров с помощью 0,3% полиэтиленimina, pH 10 (Sigma, N 3143). На основе измерения радиоактивности в гамма сцинтилляционном счетчике определяют интенсивность вытеснения радиолиганда рецептором. IC₅₀ величины, которые обозначают концентрацию ингибитора, с тем, чтобы вытеснить 50% лиганда, определяют согласно Chem. et al. Theor. Biol, 59, 253 (1970). Для соединений формулы (I) они находятся в диапазоне 1×10^{-4} 1×10^{-5} M.

Альтернативно можно определить сродство соединений формулы I к рецептору ангиотензина-II в результате измерения вытеснения ^{125}I -ангиотензина-II или 3H -ангиотензина-II препаратов рецепторов из различных органов (печень, легкие, надпочечники, мозг, и т.д.).

Для этого препарированные мембраны суспендируют в инкубационном буфере (20

мМ Трис), содержащем 135 мМ NaCl, 10 мМ KCl, 10 мМ Mg Cl₂, 5 мМ глюкозы, 0,2% альбумина сыворотки крупного рогатого скота, а также ингибиторы протеазы PMSF 0,3 мМ и бацитрацина 0,1 мМ) и вместе с радиоактивно маркированным ангиотензином-II и различными концентрациями испытуемых соединений инкубируют 90 мин при температуре 25°C. После этого связанный и свободный радио-лиганд разделяют в результате фильтрации через микростекловолоконный фильтр (JF 51, Schleicher Schiill) на накопителе клеток (SKATRON).

Измерением связанной с рецептором радиоактивности на фильтрах посредством бета или гамма спектрометра определяют степень вытеснения радиолиганда рецептора испытуемыми соединениями. Интенсивность вытеснения радиолиганда рецептора испытуемыми соединениями указывается через IC₅₀, т.е. концентрацию ингибитора, которая вытесняет 50% связанного радиолиганда рецептору. Расчет IC₅₀-величин осуществляется посредством РС-математического обеспечения (LIGAND, G. A. Mcpherson 1985, Elsinier-BiosoFT, 68 Hills Road, Cambridge CB 21LA, UK). Измеренный для соединений формулы (I) IC₅₀ величины находятся в диапазоне 1x10⁻⁵ до 1x10⁻¹¹ М.

Для определения антагонистического действия соединений формулы (I) in vivo их ингибирующий эффект на индуцированное ангиотензином-II повышение кровяного давления можно измерять на демиелинизированных Spragne Dawley - крысах (Mollegard, Danemark). Повышение кровяного давления измеряется на Aovta carotis. Внутривенное введение осуществляется в вену пениса. После препарирования животного и 20-минутного времени выдержки для стабилизации гемодинамических параметров осуществляют 3 следующие друг за другом инъекции 10, 30 и 100 нг ангиотензина-II в 0,1 мл водного раствора через интервалы в 5 мин. Соединения формулы (I) растворяют в дистиллированной воде, возможно при добавлении 10%-го этанола и/или оснований (pH<10) или кислот (pH>3), и вводят в дозах 1-300 мкг/кг/кг внутривенно или 5-100 мкг/кг интрадуоденально.

При интрадуоденальном введении инъекции ангиотензина-II осуществляют через 20, 40 и 60 мин, в то время как при внутривенном введении - осуществляется последовательно с интервалом через 10 мин. Соединения формулы (I) являются особенно эффективными в диапазоне 1-300 мкг/кг внутривенно или 5-300 мкг/кг интрадуоденально.

Изобретение относится также к фармацевтическому составу, состоящему из соединения формулы I и других биологически активных веществ, как, например, мочегонных средств или нестероидальных противовоспалительных биологически активных веществ. Соединения формулы (I) можно применять также и в качестве диагностики для ренин-ангиотензин-системы.

Фармацевтические препараты содержат эффективное количество активного вещества формулы (I) и возможные другие активные

вещества вместе с неорганическим или органическим носителем, используемым в фармацевтических целях. Применение может осуществляться через нос, внутривенно, подкожно или перорально. Дозировка активного вещества зависит от вида теплокровного веса тела, возраста и от рода введения.

Фармацевтические препараты данного изобретения получают известными способами растворения, смешения, гранулирования или дражирования.

Для оральной формы применения активные соединения смешивают с обычными для этого добавками, как носители, стабилизаторы или инертные разбавители и посредством обычных методов перерабатывают в природные формы введения, такие как таблетки, драже, разъемные капсулы, водные спиртовые или масляные суспензии или водные, спиртовые или масляные растворы. В качестве инертных носителей можно применять, например, гуммиарабик, магнезию, карбонат магния, фосфат калия, лактозу, глюкозу, стеарилфумарат магния или крахмалы, особенно кукурузный крахмал. При этом можно осуществлять приготовление в виде сухого или влажного гранулята. В качестве масляных носителей или растворителей можно рассматривать, например, растительные или животные масла, такие как подсолнечное масло или рыбий жир.

Для подкожного и внутривенного применения активные соединения или их физиологически совместимые соли, желательны, вместе с обычными для этого веществами, такими как агенты растворения, эмульгаторы, или другие вспомогательные вещества, переводят в растворы, суспензии или эмульсии. В качестве растворителей принимают во внимание, например, воду, физиологический раствор поваренной соли или спирты, например, этанол, пропандиол или глицерин; наряду с этим также растворы сахара, такие как глюкоза или растворы маннита, или также смесь из различных названных растворителей.

Согласно вышеуказанному способу были определены, например, для соединений примеров 1, 2, 3, 15, 19, 27, 31 и 51, следующие IC₅₀ величины:

Пример IC₅₀/нМ/

1 78
2 65
3 149
15 0,8
19 0,74
27 1,1
31 0,48
51 1,8

Перечень сокращений:

DCI десорбционно-химическая ионизация

ДМФ N,N-диметилформамид

EE атилацетат

FAB Fast Atom

Bombardment-бомбардировка быстрыми атомами

h час (часы)

Нер n-гептан

Min минута (минуты)

NBS N-бромсукцинимид

RT комнатная температура

Пример 1

2-н-Бутил-1-/2-карбокси-3-хлор-бензо/б/тио

фен-6-ил/

метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

а) Амид 2-карбокси-6-нитро-бензойной кислоты

30 г (0,155 моль) ангидрида 3-нитрофталоной кислоты вносят порциями в 180 мл концентрированного раствора аммиака и полученный раствор нагревают при перемешивании в течение 45 мин. при температуре 100°C. Выпаривают на ротационном испарителе, дважды перегоняют вместе с толуолом, а остаток высушивают в глубоком вакууме. Перемешивают его с этилацетатом, осадок бежевого цвета отсасывают и высушивают в вакууме над P₂O₅. Получают 31,8 г целевого соединения.

Температура плавления: 180 °C

Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1/ 0,3

MS /DCI/ 211 /M + J/

б) 2-Амино-3-нитро-бензойная кислота

31 г /0,147 моль/ соединения из примера 1а растворяют в 50 4 н натрового щелока и 100 мл воды, добавляют 150 мл раствора гипохлорида натрия /избыток по отношению к KI крахмальной бумаге/ и полученный раствор нагревают в течение 60 мин при температуре 100°C. После окончания реакции охлаждают, разбавляют с помощью 250 мл насыщенного раствора Na₂CO₃ и 400 мл насыщенного раствора KH₂PO₄, устанавливают pH-значение раствора 3 с помощью 4н HCl /концентрированной HCl и продукт экстрагируют трижды по 500 мл этилацетатом. После высушивания над MgSO₄, концентрирования и перемешивания с диизопропиловым эфиром получают 18 г целевого соединения.

Температура плавления: 188 194 °C

Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1/ 0,7

MS /DCI/ 183 /M+H/

с). Метилловый эфир 2-амино-3-нитро-1-бензойной кислоты

18 г /99 ммоль/ Соединения из примера 1б/ в 200 мл метанола вместе с 20 мл тионилхлорида перемешивают в течение 48 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционный раствор выпаривают в ротационном испарителе, остаток обрабатывают 400 мл насыщенного раствора Na₂CO₃, трижды экстрагируют этилацетатом, соединенные органические фазы промывают разбавленным раствором Na₂CO₄ и насыщенным раствором NaCl, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматографический анализ над SiO₂ с помощью EE/Нер 9:1 и 7:33 дает 11,5 г целевого соединения. Температура плавления: 86-88°C

Rf /SiO₂, EE/Нер 1:1/ 0,5

MS /DCI/ 197 /M + H/

д Метилловый эфир 2-/М-/н-пентаноил/амино/-3-нитро бензойной кислоты

7 г /35,5 ммоль/ соединения из примера 1 с/ в 50 мл хлорангидрида валериановой кислоты в течение 1 ч при 110°C. Концентрируют досуха, остаток в эфире обрабатывают в течение 30 мин активированным углем, фильтруют, концентрируют и подвергают хроматографической очистке на SiO₂ посредством EE/Нер 2:8. Получают 5,8 г

целевого соединения.

Температура плавления: 66-69 °C

Rf /SiO₂, EE/Нер 1:1 0,4

MS /DCI/ 281 /M + H/

е)

6-Бром-метил-3-хлор-2-метоксикарбонил-бензо/- тиофен

2,5 г /10,4 ммоль/

Х-хлор-2-метоксикарбонил-6-метилбензо/б/тиофена/ полученного согласно J, Org.Chem. 41, 3399 /1976/ кипятят с обратных холодильником в 150 мл хлорбензола с 1,87 NBS и 420 мг дибензоилпероксида в течение 5 ч. После отгонки хлорбензола в ротационном испарителе полученный остаток обрабатывают EE, EE-раствор промывают насыщенным раствором NaPCO₃, 10%-ным раствором Na₂SO₃ и насыщенным раствором высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ с помощью EE/Нер 1:2 дает 2,28 г целевого соединения.

Температура плавления: 143 145 °C

Rf /SiO₂/, EE/Нер 1:20/ 0,3 -

MS /DCI/ 319, 321 /M+H/.

ф) Метилловый эфир

2-/N-/н-пентаноил/-/3-хлор-2-метоксикарбонилбензо/б/-тиофен-6-ил/метил/амино-3-нитробензойной кислоты/

800 мг /2,86 ммоль/ соединения из примера 1д/растворяют в 5 мл абс. ДМФ, смешивают с K₂CO₃ в количестве 395 мг и смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Прикапывают раствор 913 мг соединения из примера 1е в 20 мл абс. ДМФ, и реакционный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. ДМФ удаляют затем в вакууме, остаток обрабатывают EE, EE-фазу промывают водой, разбавленным, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором NaCl высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ с помощью EE/Нер 1:2 дает 860 мг титульного соединения.

Rf /SiO₂, EE/Нер 1:2 0,3

MS /FAB/ 519 /M + H/.

г) /Метилловый эфир

2-Н-бутил-1-/3-хлор-2-метоксикарбонилбензо/б

/тиофен-6-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-карбонической кислоты

450 мг /0,85 ммоль/ соединения из примера 1ф/ гидрируют в 50 мл этанола в течение 1 ч в присутствии никеля Ренея. Катализатор отфильтровывают. Фильтрат концентрируют досуха, полученный остаток в 10 мл EE/изопропанол /1:1/ и 10 мл насыщенного HCl EE-раствора перемешивают в течение 30 мин при температуре 50°C. После концентрирования и кристаллизации из метанола получают 190 мг целевого соединения.

Температура плавления: 167-170 °C (разложение)

Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/ CH₃OH /NH₄OH 49/ 1 /0,1/ 0,3

MS /DCI/ 471 /M + H/

h) 2-Н-Бутил-1-/2-карбокси-3-хлор-бензо/б /тиофен-6-ил/

метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

185 мг /0,39 ммоль/ соединения из примера 1г/ растворяют в 10 мл этанола,

добавляют 1 мл H₂O и 1 мл конц. NaOH, и полученный раствор перемешивают в течение 3ч при комнатной температуре. Этанол удаляют в вакууме, устанавливают pH водного раствора на 3 посредством ледяной уксусной кислоты, и выпавший осадок отсасывают. После сушки в высоком вакууме получают 100 мг целевого соединения в виде белых кристаллов. Температура плавления: > 260°C.

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 2/1 0,18

Ms /FAB/ 443 /M + H/

Пример 2

2-Н-Бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазо л/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазо л-7-карбоновая кислота

Этиловый эфир

а) 2-Бензоил-2-бром-уксусной кислоты

25 мл (0,144 моль). Этилового эфира бензоилуксусной кислоты растворяют в 50 мл CCl₄, при температуре 5°C прикапывают 8,5 мл брома, и раствор коричневого цвета перемешивают в течение 1 ч при 5°C, в течение 3 ч при комнатной температуре и в течение 2 ч при температуре 60°C. Осуществляют концентрирование досуха, остаток обрабатывают EE, EE-раствор промывают 10%-ным раствором Na₂SO₃ насыщенным раствором NaCl высушивают над MgSO₄, концентрируют и высушивают в высоком вакууме. Получают 38 г титульного соединения в виде масла красного цвета.

Rf/SiO₂, EE/Нер 1/6/ 0,28.

MS /DCI/ 271, 273 /M + H/.

б) Этиловый эфир

7-метил-2-фенил-имидазо /1,2-а/ пиридин-3-карбоновой кислоты

38 г /0,14 моль/ соединения из примера 2а/ и 15,2 г 2-амино-4-метил-пиридина перемешивают в этаноле в течение 8 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Концентрируют досуха, остаток разбавляют насыщенным раствором Na₂CO₃, многократно экстрагируют с помощью EE, объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором NaCl, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ с EE/Нер 2:1 дает 12,2 г целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/Нер 2:1/ 0,3

MS /DCI/ 281 /M + H/

с) Этиловый эфир

7-бромометил-2-фенил-имидазо/1,2-а/ пиридин-3-карбоновой кислоты

3 г /0,7 ммоль/ соединения из примера 2b бромруют с помощью 1,27 г NBS и 150 мг бензоил-пероксида в соответствии со способом, указанным в примере 1е. Получают 1,2 г целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/Нер 1/2 0,2

Ms /DCI/ 359, 361 /M + H/.

д) Метиловый эфир

2-/N-п-пентаноил/-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо/1,2-а/-пиридин-7-ил /метил/амино-3-нитро-бензойной кислоты

300 мг /2,85 ммоль /соединения из примера 1d/, 1,03 г соединения из примера 2с) и 400 мг K₂CO₃ подвергают взаимодействию согласно способу, указанному в примере 1f). Получают 520 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂; EE /Нер 1:1/ 0,2

MS/FAB/ 559 /M + H/

е) Метиловый эфир

2-н-бутил-1-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

400 мг /0,71 ммоль/ Соединения из примера 2d подвергают взаимодействию по способу, указанному в примере 1g/. После осаждения из метанола посредством диэтилового эфира получают 250 мг целевого соединения.

Температура плавления: 217 220 °C (разложение)

Rf/SiO₂, EE-Нер 9/1/ 0,5

MS /DCI/ 511 /M + H/

h)

2-н-Бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-7-ил/метил/

1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

230 мг /0,45 ммоль/ Соединения из примера 1е/ омыляют согласно способу, указанному в примере 1h. Получают 117 г целевого соединения в виде кристаллов белого цвета.

Температура плавления: 202-204 °C.

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 2/1 0,1

MS /FAB/ 469 /M + H/.

Пример 3

2-Н-бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазо л/1,2-а/пиридин-7-ил/метил/-1Н-бензимидазо л-7-карбоновая кислота

а) Этиловый эфир

7-метил-2-фенил-имидазо(1,2-а)-пиридин-3-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают в соответствии со способом, описанным в примере 2b, из соединения которое указано в примере 2а, и 2-амино-4-метилпиридина.

Rf/SiO₂, EE/ Нер 2:1 0,2

/DCI/ 282 /M + H/.

в) /Этиловый эфир

7-бромометил-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-3-карбоновой кислоты.

Получение этого соединения осуществляется по способу, указанному в примере 2 c/; при этом из 2 г /7,11 ммоль/ соединения из примера 3а получают 510 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/Нер 1:2/ 0,2

MS /FAB/ 360, 362 /M + H/.

с) Метиловый эфир

2-/N-п-пентаноил/-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо

/1,2-а/-пиридин-7-ил/метил/амино-3-нитро-бензойной кислоты

Получение этого соединения осуществляется согласно способу примера 1f/. Из 435 мг /1,55 ммоль/ соединения из примера 1d/ и 558 г соединения из примера 3b получают 550 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/Нер 2:1/ 0,2

Ms /DCI/ 560 /M + H/.

б) Метиловый эфир

/2-н-бутил-1-//3-этоксикарбонил-2-фенилимидазо/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты.

Это соединение получают согласно указанному в примере 1g) способу; при этом из 380 мг (0,68 ммоль) соединения из примера 3с получают 102 мг целевого соединения в виде кристаллического остатка светло-бежевого цвета.

Температура плавления: 185-187 °C

Rf /SiO₂, EE/Нер 1:1/ 0,2

MS /FAB/ 512 /M + H/

е)

2-н-Бутил-1-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиримидин-7-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Получение этого соединения производится согласно способу, указанному в примере 1h). Из 45 мг (0,99 ммоль) соединения из примера 3d) получают 31 мг целевого соединения.

Температура плавления: > 260°C

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH/ 0,1

MS/FAB/470 /M + H/

Пример 4

2-н-Бутил-3-/2-карбокси-3-хлор-бензо/б/тиофен-6-ил/метил/-3Н- имидазо/4,5-б/пиридин

а) 2-н-Бутил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин 10 г /91,6 ммоль/ 2,3-Диаминопиридина и 27,4 г валериановой кислоты перемешивают в течение 18 ч при температуре 170°C. После окончания реакции разбавляют с помощью 100 мл CH₂Cl₂, промывают насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным NaCl раствором, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ с помощью EE/Нер 20:1 дает 9,7 г целевого соединения.

Температура плавления: 103°C

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1/ 0,3

MS/DCI/ 176/ M + H/

б)

2-н-Бутил-3-/3-хлор-2-метоксикарбонил-бензо/б/

тиофен-6-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин 300 мг 0,94 /ммоль/ Соединения из примера 1е/ и 175 мг соединения из примера 4а/ перемешивают с 552 мг K₂CO₃ в 10 мл ДМФ в течение 8 ч при комнатной температуре. Концентрируют досуха остаток, обрабатывают EE, EE-раствор промывают водой, разбавленным раствором KHSO₄, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором NaCl, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ посредством EE/Нер 1:1 дает 130 мг целевого соединения в виде порошка слабо-желтого цвета.

Температура плавления: 127 129°C.

Rf/SiO₂, EE/Нер 1:1/ 0,2

MS /DCI/ 414 /M + H/

с)

2-н-Бутил-3-/2-карбокси-3-хлор-бензо/б/тиофен-6-ил/метил/-3Н-имидазо/ 4,5-б/пиридин

117 мг /0,28 ммоль/ Соединения из примера 4б/ вводят во взаимодействие по способу, указанному в примере 1h. Получают 107 мг целевого соединения в виде порошка белого цвета.

Температура плавления: > 260°C

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 2:1/ 0,3

MS /FAB/ 400 /M + H/

Пример 5

2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-7

ил/-метил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

а)

2-н-Бутил-3-/3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо/1,2-а/

пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

н Целевое соединение получают согласно способу, указанному в примере 4б, /из

соединений примеров 2С и 4а/.

MS /DCI/ 454 /M + H/

б/

2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиридин-7-ил/

5 метил/-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

Целевое соединение получают согласно способу, указанному в примере 1h, /из соединения примера 5а/.

MS /FAB/ 426 /M + H/

Пример 6

10 2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиримидин-7-ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

а)

15 2-н-Бутил-3-/3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиримидин-7-ил/метил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

Это соединение получают из соединений примеров 3б /и 4а/ по способу примера 4б/.

MS /DCI/ 455 /M + H/

б)

20 2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-а/пиримидин-7-

ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-пиридин

Целевое соединение получают из соединения примера 6а согласно реакции взаимодействия, описанной в примере 1h.

25 MS /FAB/ 427 /M + H/

Пример 7.

2-н-Бутил-3-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н-тетразол-5-ил/-имидазо/4,5-б/

пиридинил/-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

а)

30 2-4-Метил-фенил/-имидазо/4,5-а/пиридин

8,6 г (91,4 ммоль) 2-Аминопиридина и 7,7 г (45,7 моль) хлорметил-п-толилкетона /полученного согласно Chem.lett. 1990, 1125-1128/ перемешивают в течение 45 мин

35 при температуре 130°C. После этого реакционный раствор разбавляют с помощью CH₂Cl₂, промывают водой и насыщенным раствором NaCl, высушивают над MgSO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ посредством EE/Нер 4:1 1:1 дает 6,8 г целевого соединения.

Температура плавления: 142 144 °C

Rf /SiO₂/, EE/Нер 1:1/ 0,2

MS (DCI) 209 /M + H/

б/

45 3-Формил-2-/4-метил-фенил/имидазо/4,5-а/пиридин.

21 мл /0,27 моль/ ДМФ в 60 мл CH₂Cl₂ при 0°C смешивают с 3,6 мл POCl₃, реакционный раствор помешивают в течение

50 30 минут при комнатной температуре, и при 0 °C прикапывают раствор 6,8 г /32,7 ммоль/ соединения из примера 7а/ соединения из примера 7а/. Через 2 ч перемешивания при 60 °C осуществляют концентрирование,

55 остаток смешивают с раствором 20 г NaOH в 200 мл H₂O, перемешивают в течение 1 ч при температуре кипения с обратным холодильником и отсасывают осадок, выпавший после охлаждения на ледяной бане. Перекристаллизация из этанола дает 5,5 г целевого соединения.

Температура плавления: 168-171 °C

Rf /SiO₂, EE/Нер 8:2/ 0,4

MS /DCI/ 237/ M + H/

с)

3-Оксимино-2-/4-метил-фенил/-имидазо/4,5-а/пиридин

2 г /8,47 ммоль/ Соединения примера 7b/ в 30 мл метанола смешивают с раствором 883 мг гидроксиламин гидрохлорида и 1,04 г ацетата натрия в 65 мл воды. Реакционный раствор перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и 1 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Метанол удаляют в ротационном испарителе, затем разбавляют водой, и выпавший после охлаждения осадок отсасывают. После высушивания над P_2O_5 в высоком вакууме получают 2,04 г целевого соединения.

Температура плавления: 202-206 °C

Rf/SiO₂, EE/Нер 1:1/ 0,3

MS /DCI/ 252 /M + H/

d/

/3-Циано-2-/4-метил-фенил/имидазо/4,5-а/пиридин

2.1 г /9,0 ммоль/ Соединения из примера 7c/ при охлаждении льдом вносят порциями и при перемешивании в 45 мл тионилхлорида, и реакционный раствор перемешивают в течение 45 мин при комнатной температуре. Тионилхлорид дважды отгоняют из толуола, остаток обрабатывают ЕЕ, ЕЕ раствор промывают насыщенным раствором Na_2CO_3 и насыщенным раствором NaCl, высушивают над $MgSO_4$ и концентрируют. Перекристаллизация из диизопропилового эфира /ЕЕ дает 1,9 г целевого соединения.

Температура плавления: 133 144 °C.

Rf /SiO₂, EE/Нер 1 1/ 0,2

MS /DCI/ 234 /M + H/

e)

2-/4-Бромметил-фенил-/3-циано-имидазо/4,5-а/пиридин

Получение этого соединения осуществляется по способу, указанному в примере 1e. Из 1,7 г соединения из примера 7d получают 1,73 г целевого соединения.

Температура плавления: 182 186 °C.

Rf/SiO₂, EE/Нер 1:1 0,2

MS/SCI/ 312 /314 / M + H/

f/

2-н-Бутил-3-/3-циано-2-/4-метилфенил-/имидазо/4,5-а/ пиридинил-/3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

Целевое соединение получают из соединений примеров 4а и 7е /в соответствии со способом, указанным в примере 4б/.

Ms /DCI/ 407 /M + H/

g/

2-н-Бутил-3-/2-/4-метилфенил-/3-/1Н-тетразол-5-ил/имидазо/4,5-а/ пиридинил-/3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

210 мл /0,51 ммоль/ Соединения из примера 7f/ перемешивают в 5 мл толуола с 308 мг триметилцинназида в течение 3 дн при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционный раствор разбавляют 4 мл эфира и после добавлением 7 мл насыщенного раствора KF и 0,2 мл раствора HBF_4 /50%-ного перемешивают в течение 2 дн при комнатной температуре. Разбавляют посредством ЕЕ, фильтруют, отделяют органическую фазу фильтрата, промывают с помощью H_2O и насыщенного раствора NaCl высушивают над Na_2SO_4 и концентрируют. Хроматография на SiO_2 посредством ЕЕ/ CH_3OH 3:1 дает 110 мг целевого соединения.

MS /FAB/ 450 /M + H/.

Пример 8.

2-н-Бутил-1-/2-/4-метилфенил-/3-/1Н-тетразол-5-ил-/

имидазо/4,5-а/пиридинил-/1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

а) Метиловый эфир

5 2-/N-/н-пентаноил-/3-циано-2-/4-метилфенил/имидазо-/4,5-а/пиридинил-/амино-3-нитро-бензойной кислоты

Это соединение получают из соединений, указанных в примерах 1d и 7e/, в соответствии со способом, приведенным в примере 1f/. При этом из 730 мг /2,34 ммоль/ соединения из примера 7e/ и 655 мг /2,34 ммоль/ соединения из примера 1d/ получают 988 мг целевого соединения.

Температура плавления: 128 131 °C

Rf/SiO₂, EE/Нер 8:2/ 0,3

MS/DCI/ 512 /M + H/

b/ Метиловый эфир

2-н-бутил-1-/3-циано-2-/4-метилфенил-/имидазо/4,5-а/пиридинил-/1Н-бензимидазол-7-карбон

20 овой кислоты
Целевое соединение получают из соединения примера 8а/ согласно способу, указанному в примере 1g/.

Rf/SiO₂, CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5/ 0,2

MS/DCI/ 464 /C + H/

c/ Метиловый эфир

2-н-бутил-1-/2-/4-метилфенил-/3-1Н-тетразол-5-ил/имидазо/4,4-а/ пиридинил-/1Н-бензимидазол-7 карбоновой кислоты

30 157 мг /0,34 ммоль/ Соединения из примера 8b/ вводят во взаимодействие по способу, указанному в примере 7g/, получают 88 мг целевого соединения.

Температура плавления: 120-155 °C

Rf/SiO₂, CH_2Cl_2/CH_3OH 8:2/ 0,3

MS/FAB/ 507 /M + H/

d/

2-н-Бутил-1-/2-/4-метилфенил-/3-/Н-тетразол-5-ил-/имидазо

40 /4,5-а/пиридинил-/1Н-бензимидазол-7-карбо

вая кислота
Целевое соединение получают из соединения примера 8b по способу, приведенному в примере 1h/.

Rf/SiO₂ $CH_2Cl_2/CH_3OH/CH_3COOH/H_2O$ 20:15:2:4 0,8 //1 MS/FAB/ 493 /M + H/

Пример 9

45 5,7-Диметил-2-этил-3-/2-карбокси-3-хлор-6-ензо/б/тиофен-6-ил-/метил/3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

a/

5,7-Диметил-2-этил-3-//3-хлор-2-метоксикарбонил-бензо/б/

50 тиофен-6-ил/метил/3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

500 мг

/2,8

ммоль/

5,7-Диметил-2-этил-3Н-имидазол/4,5-б/ пиридина/известного из EP-A 400 974/ в атмосфере аргона в 10 мл абс. ДМФ

55 смешивают со 165 мг NaN /50%-ный/, к реакционному раствору через 30 мин перемешивания, добавляют 900 мг /2,8 ммоль/ соединения из примера 4b/, и в течение 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Реакционный раствор

60 смешивают с водой, экстрагируют посредством ЕЕ, объединенные ЕЕ-экстракты промывают водой и насыщенным раствором NaCl, высушивают над $MgSO_4$ и концентрируют. Хроматография на SiO_2 с помощью ЕЕ/ CH_3OH 15:1 дает 700 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/CH₃ 15:1/ 0,3
MS/DCI/ 414 /M + H/
b/
5,7-Диметил-2-этил-3-//2-карбокси-3-хлор-бенз
o/b/тиофен-6-ил-метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пири
дин
680 мг /1,64 ммоль/ Соединения из
примера 9a превращают согласно способу,
указанному в примере 1L. Получают 570 мг
целевого соединения.
MS /DCI/ 400 /M + H/
Пример 10
5,7-Диметил-2-этил-3-//3-карбокси-2-фенил
-имидазо/1,2-a/
пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пириди
н
a/
5,7-Диметил-2-этил-3-//3-этоксикарбонил-2-фе
нил-имидазо
/1,2-a/-пирдин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/п
иридин
Получение этого соединения
осуществляется аналогично указанному в
примере 9a, из
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо
/4,5-b/пиридина получается согласно EP-A
400 974/ и соединения из примера 2c/. Из 280
мг /0,78 ммоль/ соединения из примера 2c/
получают 160 мг целевого соединения.
Rf/SiO₂, EE / 0,2
MS/FAB/ 454 /M + H/
b/
5,7-Диметил-2-этил-3-//3-карбокси-2-фенил-им
идазо/1,2- a/
пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пириди
н
Целевое соединение получают из
соединения из примера 10b/ по способу,
указанному в примере 1L/
MS /FAB/ 426 /M + H/
Пример 11
5,7-Диметил-2-этил-3-//2-//4-метилфенил/-3
-//1Н-тетразол-5-ил/имидазо/
4,5-a/пиридинил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
a/
5,7-Диметил-2-этил-3-//3-циано-2-//4-метилфен
ил/имидазо/
4,5-a/пиридинил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают из
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
a/ получается согласно EP-A 400 974/ и
соединения из примера 7e/
MS/DCI/ 407 /M + H/
b/
5,7-Диметил-2-этил-3-//2-//4-метилфенил/-3-//1Н
тетразол-5-ил/имидазо/4,5-a/пиридинил/-3Н-и
мидазо/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают из
соединения из примера 11a/ согласно
способу, указанному в примере 7g/.
MS/FAB/ 450 /M + H/
Пример 12
3-//2'-Аминоэтилфенил/карбониламиносул
ьфонил-бифенил-4-ил/-метил/-5,7-диметил-2-
этил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
a) Сульфонамидобромбензол
51,6 г (0,3 моль) 0-Броманилина в
атмосфере аргона добавляю к раствору,
состоящему из 100 мл концентрированной HCl
и 30 мл ледяной уксусной кислоты; при
температуре 10°C прикапывают раствор 22,4г
нитрита в 30 мл воды, и реакционный раствор
перемешивают в течение 60 мин при -5°C.
Полученный раствор прикапывают к

насыщенному SO₂ раствору 7 г CuCl₂ x 2H₂O
и 0,5 г CuCl в 300 мл ледяной уксусной
кислоты, смесь через 60 мин перемешивания
при комнатной температуре выливают в
смесь, состоящую из льда/воды, экстрагируют
эфиром, эфирные экстракты промывают
насыщенным раствором NaHCO₃ и водой,
высушивают над MgSO₄ и концентрируют.
Полученное сульфорилахлоридное
соединение в количестве 67,8 г в 500 мл
аcetона, при охлаждении, смешивают с 300
мл концентрированного аммиака. После
удаления аcetона полученную суспензию
разбавляют водой, выделившиеся кристаллы
белого цвета отсасывают, промывают H₂O, и
высушивают в высоком вакууме. Целевое
соединение без дальнейшей очистки
используют в следующей реакции.
b/
2-N,N-Диметиламиноформилсульфонамидобр
омбензол
0,236 моль Соединения из примера 12a в
150 мл абс. ДМФ с 40 мл
N,N-димтилформаиддиметилацетала
перемешивают в течение 2 ч при комнатной
температуре. Реакционный раствор выливают
в 200 мл 5%-ного раствора NaHSO₄ со льдом
/1: 1/, выпавший осадок отсасывают,
промывают H₂ и высушивают в вакууме.
Получают 67 г целевого соединения.
Rf /SiO₂, EE/Нер 1:1/ 0,1
MS/DCI/ 291 /M + N/
c/
4'-Метил-бифенил-2-N,N-диметиламиноформ
илсульфонамид
К 11 г /37,9 ммоль/ соединения из примера
12b, 1 г трифенилфосфина, 8 г Na₂CO₃ в 150
мл толуола и 40 мл H₂O добавляют, в
атмосфере аргона, сначала 420 мг
Pd/OAC/2, а затем 5,66 г 41,9 ммоль
/толилбороновой кислоты в 100 мл этанола.
Теперь кипятят в течение 4 ч, затем
концентрируют и обрабатывают 500 мл EE и
500 мл H₂O. Образующийся осадок
отфильтровывают, и характеризуют как
целевое соединение. EE-фазу отделяют,
высушивают над Na₂SO₄, и концентрируют.
Хроматография на SiO₂ с помощью EE дает
дальнейшее количество целевого
соединения;
Общий выход: 7,6 г
Rf/SiO₂, EE/Нер 1:1/ 0,2
MS /DCI/ 303 /M + H/
d/
4'-Бромметилбифенил-2-N,N-диметиламино-ф
ормилсульфонамид
Целевое соединение получают из
соединения 12 c /по способу примера 1k/. При
этом из 3,8 г /13,5 ммоль/ соединения 12 c
получается 1,2 г целевого соединения.
Rf/SiO₂, EE/Нер 2:1/ 0,2
MS/DCI/ 381 /383/ M + H/
e/
5,7-диметил-3-//2'-N,N-диметиламиноформилс
ульфонадобифенил-4-ил
/1-метил/-2-этил-3Н-имидазо/4,5-о/пиридин
Целевое соединение получают из
соединения примера 12d и
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-о/пиридин
а по способу примера 9a. Из 3,2 г соединения
12d получают 1,1 г целевого соединения;
Rf/SiO₂, EE/CH₃ 10:1/ 0,2
MS/FAB/ 476 /M + H/

f/
15,7-Диметил-2-этил-3-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил/метил/ 3Н-имидазо/4,5-б/пиридин
0,6 г /1,26 ммоль/ Соединения из примера 12е /кипятят/ с обратным холодильником в 20 мл этанола с 10 мл концентрированного раствора HCl в течение 45 мин. Этанол удаляют в вакууме, нейтрализуют посредством насыщенного NaHCO₃, с помощью раствора NaHSO₄ устанавливают pH приблизительно 5-6 и экстрагируют посредством EE. EE-фазу высушивают /Na₂SO₄ и концентрируют, причем получают 380 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/Нер 5:1/ 0,5

MS/FAB/ 421 /М + Н/.

g/

5,7-Диметил-2-этил-3-//2'-этоксикарбониламин осульфонибифенил-4-ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

0,52 г /1,2 ммоль/ Соединения из примера 12 f и 340 мг K₂CO₃ в атмосфере аргона в 10 мл безводного ДМФ вместе 266 мг /2,4 ммоль/ этилового эфира хлормуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смешивают с 10%-ным раствором NaHSO₄, экстрагируют с помощью EE и органическую фазу высушивают над MgSO₄. Концентрирование и хроматография на SiO₂ с помощью EE как элюэнта дает 250 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/ 0,2

MS/FAB/ 493 /М + Н/

h/

3-//2'-Аминоэтилфенил/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил/-5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

80 мг /0,16 ммоль/ Соединения из примера 12g и 50 мкл фенилэтиламина кипятят с обратным холодильником в 5 мл абс. толуола в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. После концентрирования и хроматографии на SiO₂ посредством EE/CH₃OH 10: 1 получают 70 мг целевого соединения, после сушки вымораживанием, в виде аморфного порошка,

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 10:1/ 0,4

MS/FAB/ 568 /М + Н/

Пример 13

3-//2'-Аминометилциклогексил/-карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил/-5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

Целевое соединение получают согласно способу примера 12h из соединения из примера 12g и циклогексилметиламина; получают из 80 мг /0,16 ммоль/ соединения из примера 12 g/ 90 мг целевого соединения после сушки вымораживанием в виде аморфного твердого вещества.

Rf/SiO₂, EE 0,3

MS/FAB/ 560 /М + Н/

Пример 14

3-//2'-Диметиллиламино/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил/ 15,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

Целевое соединение получают согласно способу примера 12h из соединения из примера 12g/ и циклогексилметиламина; получают из 80 мг /0,16 ммоль/ соединения из примера 12g 90 мг целевого соединения после сушки вымораживанием в виде

аморфного твердого вещества.

Rf/SiO₂, EE/ 0,3

MS/FAB/ 560 /М + Н/

Пример 14

5 3-//2'-Диметиллиламино/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

Целевое соединение получают согласно способу примера 12h из соединения примера 12g и диаллиламина. Получают 60 мг целевого соединения из 80 мг /0,16 ммоль/соединения примера 12g) в виде аморфного твердого вещества.

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 10:1/ 0,2

MS/FAB/ 544 /М + Н/

Пример 15.

15 3-//2'-N,

N-Диаллилэтоксикарбонил-аминоссульфонил-бифенил-4-ил/метил/-5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

100 мг /0,23 ммоль/ Соединения из примера 12f /в 10 мл абс. ДМФ в атмосфере аргона с 66 мг /0,46 ммоль/ K₂CO₃ и 57 мг (0,47 ммоль) аллилового эфира хлормуравьиной кислоты кипятят в течение 45 мин. После концентрирования, обработки EE, промывки EE-фазы посредством 10%-го раствора Na₂HSO₄, высушивания /MgSO₄/ и хроматографии на SiO₂ посредством EE получают 70 мг целевого соединения после сушки вымораживанием.

Rf/SiO₂, EE/ 0,6

MS/FAB/ 589 /М + Н/

Пример 16

3-//2'-N,

N-Дибензилэтоксикарбонил/аминоссульфонил-бифенил-4-ил/-5,7-диметил-2-этил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

35 Это соединение получают согласно способу примера 15 из соединения примера 12f и бензильного эфира хлормуравьиной кислоты. Из 100 мг /0,23 ммоль/ соединения 12f/ получают 70 мг целевого соединения.

Rf /SiO₂, EE/ 0,2

40 MS/FAB/ 689 /М + Н/

Пример 17

3-//2'-Циклогексилметоксикарбонил/аминоссульфонил-бифенил-4-ил/-5,7-диметил-2-этил-имидазо/4,5-б/пиридин

45 Целевое соединение получают из соединения примера 12f и циклогексилметилового эфира хлормуравьиной кислоты по способу примера 15, причем амид и эфир используют однако в эквимолярном соотношении.

Rf/SiO₂; метил-трет.-бутиловый эфир/ 0,2

MS/FAB/ 561 /М + Н/

Пример 18

5,7-Метил-2-этил-3-//2'-этилоксикарбонил/аминоссульфонил-бифенил-4-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

55 Целевое соединение получают из соединения примера 12 и этилового эфира хлормуравьиной кислоты по способу примера 17.

Rf/SiO₂, EE/ 0,2

MS/FBA/ 493 /М + Н/

Пример 19

2-н-Бутил-1-//2'-этоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

a/ Метильный эфир

2-/N-/N-пентаноил/-2'-N,N-диметиламиноформ

илсульфонамидо-бифенил-4-ил/
метил/амино-3-нитро-бензойной кислоты
7,9 г /28,2 ммоль/ Соединения из примера
1d перемешивают с 10,7 г /28,2 ммоль/
соединения из примера 12 d и 11,7 г /84,6
ммоль/ K_2CO_3 в 200 мл абс. ДМФ в течение
24 ч при комнатной температуре. После этого
концентрируют досуха, остаток обрабатывают
ЕЕ. ЕЕ-раствор трижды промывают с
помощью H_2O . 1 раз раствором
 $KHSO_4$ /25%-ным/ однократно насыщенным
раствором $NaHCO_3$ и один раз насыщенным
раствором $NaCl$, высушивают над $MgSO_4$ и
концентрируют. Маслянистый остаток дает
после кристаллизации из ЕЕ/
диизопропиловый эфир, 7,9 целевого
соединения. Хроматография
концентрированного маточного раствора на
 SiO_2 с помощью n-гептан /ЕЕ (2/3) дает еще
2,54 г целевого соединения.

Температура плавления: 148 152 °C.

Rf/ SiO_2 , n-гептан /ЕЕ 2:8/ 0,33

MS /FAB/ 581 /M + H/

b/ Метилловый эфир

2-Н-Н-пентаноил-/1/2'-N,N-диметиламинофор
милсульфонамидо-бифенил-4-ил/
метил/амино-3-амино-бензойной кислоты
10,4 г /17,9 ммоль/ Соединения из примера
19a гидрируют в 800 мл метанола в течение 3
ч в присутствии никеля Ренея. Катализатор
отфильтровывают, фильтрат концентрируют
досуха, остаток высушивают в высоком
вакууме. Получают 9,9 г целевого соединения
в виде аморфной пены.

Rf/ SiO_2 , CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5/ 0,3

MS /FAB/ 551 /M + H/

c/ Метилловый эфир

2-н-бутил-1-/2'-сульфонамидобифенил-4-ил/м
етил/-1Н-бензимидазол -7-карбоновой
кислоты

9,8 г /17,8 ммоль/ Соединения из примера
19h перемешивают в 180 мл метанола с 90 мл
концентрированной соляной кислоты в
течение 3 ч при температуре кипения с
обратным холодильником. Растворитель
выпаривают, в оставшемся растворе
устанавливают с помощью 6Н раствора $NaOH$
рН приблизительно 5-6, водный раствор
трижды экстрагируют посредством CH_2Cl_2 ,
объединенные органические фазы
промывают насыщенным раствором $NaCl$ и
высушивают над $MgSO_4$. Перекристаллизация
из ЕЕ дает 8,16 г целевого соединения в виде
кристаллов белого цвета.

Температура плавления: 192 195 °C

Rf/ SiO_2 , ЕЕ/н гептан 8:2/ 0,38

MS/FAB/ 478 /M + H/

Альтернативно целевое соединение
получают также из соединения примера 19a
по этом способу. При этом получают из 100 мг
/0,19 ммоль/ соединения из 19a 60 мг
целевого соединения.

d/ Метилловый эфир

2-н-бутил-1-/2'-диметиламиноформилсульфо
намидо-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензимидазол
-7-карбоновой кислоты

150 мг /0,18 ммоль/ Соединения из
примера 19b в атмосфере аргона в 10 мл
смеси изопропанол /ЕЕ/ 1:1/ с 10 мл
насыщенного HCl ЕЕ-раствора оставляют
стоять в течение ночи при комнатной
температуре. Концентрируют, остаток
обрабатывают CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 -фазу

промывают насыщенным раствором
 Na_2CO_3 водой и насыщенным раствором
 $NaCl$ и высушивают на $MgSO_4$.
Концентрирование и сушка в высоком вакууме
дает 138 мг целевого соединения в виде
аморфной пены

Rf/ SiO_2 , CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5/ 0,5

MS /FAB/ 533 /M + H/

e/ Метилловый эфир

2-н-бутил-1-/2'-этоксикарбониламиносульфон
илбифенил-4-ил/-1Н-бензимидазол-7-карбонов
ой кислоты

3,25 г /6,81 ммоль/ Соединения из примера
19 с и 170 мл /1,36 ммоль/ DMAP в 12 мл абс.
пиридина в атмосфере аргона при 0 °C
смешивают с 1,53 г /13,6 ммоль/ трет.

-бутилата калия и через 10 мин
перемешивания при той же температуре
смешивают с 0,65 мл /6,81 ммоль/ этилового
эфира хлормуравьиной кислоты.
Перемешивают в течение ночи при комнатной
температуре. После этого в растворе при
охлаждении льдом устанавливают кислоту

реакцию с помощью 25% -го раствора
 $KHSO_4$ и многократного экстрагируют с
помощью ЕЕ. Объединенные органические
фазы промывают насыщенным раствором

$NaCl$, высушивают над $MgSO_4$ и
концентрируют. Хроматография на
 SiO_2 посредством

$CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$ 9:1:0,1/ дает 1,8 г
целевого соединения в виде аморфной пены.

Rf/ SiO_2 , $CH_2Cl_2/CH_3OH/CH_3COOH$ 9:1:0,2/
0,71

MS /FAB/ 550 /M + H/

f/

2-Н-Бутил-1-/2'-этоксикарбониламиносульфон
ил-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензиимидазол-7-
карбоновая кислота

Получение целевого соединения из
соединения примера 19e осуществляется по
способу, указанному в примере 1h.

Rf/ SiO_2 , $CH_2Cl_2/CH_3OH/CH_3COOH$ 9:1:0,2/
0,64

MS /FAB/ 536 /M + H/

Пример 20

2-н-Бутил-1-/2'-н-пропиламинокарбонилам
иносульфонил-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензи
мидазол-7-карбоновая кислота

a/ Метилловый эфир

2-н-бутил-1-/2'-н-пропиламинокарбониламино
сульфонил-бифенил-4-ил/
метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

100 мг /0,21 ммоль/ Соединения из
примера 19 с в 8 мл абс. ацетона с 90 мг
/0,6 ммоль/ K_2CO_3 в 24 мкл /0,25 ммоль/
н-пропилизоцианата в течение 2 ч кипятят с
обратным холодильником. После охлаждения

в растворе в результате добавления 2 $NHCl$
устанавливают рН приблизительно 1, и
многократно экстрагируют посредством
 CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы

промывают один раз с помощью H_2O и один
раз насыщенным раствором $NaCl$,
высушивают над $MgSO_4$ и концентрируют.

Перекристаллизация из ЕЕ дает 107 мг
целевого соединения.

Температура плавления: 150-152 °C.

Rf/ SiO_2 , $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$ 9:1:0,2/ 0,24

MS /FAB/ 563 /M + H/

b/

2-н-Бутил-1-/2'-н-пропиламинокарбониламино
сульфонил-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензими

дазол-7-карбоновая кислота

Целевое соединение получают из соединения из примера 20а по способу, указанному в примере 1h. Из 38 мг /0,07 ммоль/ соединения примера 20 а получают 30 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,2

MS /FAB/ 549 /M + H/

Пример 21

2-н-Бутил-1-//2'-изопропиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

206 мг /0,38 ммоль/ Соединения из примера 19е в 50 мл толуола вводят во взаимодействие с 5 мл изопропиламина в течение 8 ч в автоклаве при температуре 80 °С. Реакционный раствор концентрируют, а остаток хроматографируют на SiO₂ с помощью CH₂Cl₂/CH₃OH/ 95:5/. Получают 38 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35

MS /FAB/ 549 /M + H/

Пример 22

2-н-Бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

а/ Метилловый эфир 2-н-бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения из примера 19 с по способу примера 20 а при применении аллилизотиоцианата вместо н-пропилизотиоцианата. Из 150 мг /0,31 ммоль/ соединения из примера 19с получают 136 мг целевого соединения.

Температура плавления: 142-145 °С.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 9:1:0,2/ 0,19

MS/FAB /561/ M + H/

б/

2-н-Бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Получение этого соединения осуществляется по способу примера 1h и из 123 мг /0,22 ммоль/ соединения из 22 а получают 73 мг целевого соединения.

Температура плавления: 220 °С

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35

MS /FAB/ 547 /M + H/

Пример 23

2-н-Бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносульфонил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

а/ Метилловый эфир 2-н-бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения, указанного в примере 19с, путем взаимодействия с этилизотиоцианатом по способу примера 20 а.

Температура плавления: 182 °С.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 9:1:0,2/ 0,22

MS /FAB/ 549 /M + H/

б/

2-н-Бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Это соединение получают из соединения из примера 23 а по способу, приведенному в примере 1h.

Температура плавления: > 220 °С

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35

MS/FAB/ 535 /M + H/

Пример 24

2-н-Бутил-1-//2'-циклопропилметиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

а/ Метилловый эфир 2-н-бутил-1-//2'-циклопропилметиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

139 гм /0,29 ммоль/ Соединения из примера 19с/ в атмосфере аргона в 2 мл абс. ДМСО с 35 мг /0,88 ммоль/ измельченного в порошок NaCH и 67 мг /0,32 ммоль/ 2,2,2-трихлор-N-циклопропилметил-ацетамида /полученного из циклопропилметиламина и трихлорацетилхлорида/ перемешивают в течение 30 мин при 80 °С. Реакционный раствор выливают на лед, подкисляют с помощью 2н HCl и выпавший осадок отсасывают. После перекристаллизации из EE получают 69 мг целевого соединения.

Температура плавления: 158-161 °С

Rf/SiO₂, н-гептан/EE/ 2:8/ 0,23

MS /FAB/ 575 /M + H/

б/

2-н-Бутил-1-//2'-циклопропилметиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Целевое соединение получают из соединения примера 24 а по способу, указанному в примере 1h.

Температура плавления: 234-236 °С

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,28

MS /FAB/ 561 /M + H/

Пример 25

2-н-Бутил-3-//2'-этоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо-4,5-б/ /5,4-б/ -пиридин

а/ 2-н-Бутил-3-//2'-N, N-диметиламиноформилсульфонамидо-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо-4,5-б/ /5,4-б/ -пиридин

Целевое соединение получают из соединений, указанных в примерах 4 а и 12 d по способу, описанному в примере 4 б. Очистка осуществляется путем хроматографии на SiO₂ с помощью EE/CH₃OH 20:1 как растворителя и кристаллизации из EE/диизопропилового эфира. Температура

плавления: 205-211 °С.

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1/ 0,15

MS /FAB/ 476 /M + H/

б/

2-н-Бутил-3-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо-4,5-б/ /5,4-б/ -пиридин

Это соединение получают из соединения примера 25 а по способу примера 19 с и хроматографией на SiO₂ с помощью EE/CH₃OH 20:1 как растворителя.

Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1/ 0,39

MS /FAB/ 421 /M + H/

с/ 2-н-Бутил-3-//2'-
-этоксикарбонилсульфонил-бифенил-4-ил/
метил-3Н-имидазо/4,5-б/ / /5,4-б/ пиридин
1 г /2,38 ммоль/ Соединения из примера
25b/ в атмосфере аргона в 25 мл абс.
диметоксизтана с 1 г активированного /сушка
в высоком вакууме при 150°C 3 ч/
молекулярного сита 4 Å, 0,66 г K₂CO₃ и 232

мкл этилового эфира хлормуравьиной
кислоты кипятят с обратным холодильником в
течение 6 ч. После охлаждения смешивают со
100 мл 10%-го раствора KН₂РO₄/рН
приблизительно 4/, трижды экстрагируют с
помощью ЕЕ, объединенные ЕЕ экстракты
высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют.
Хроматография на SiO₂/ЕЕ/СН₃ОН 20:1/ дает
0,5 г целевого соединения.

Температура плавления: 172 °С

Rf/SiO₂, ЕЕ/СН₃ОН 20:1/ 0,3

MS/FAB/ 493 /М + Н/

Пример 26

2-н-Бутил-3-//2'-изопропиламинокарбонила
миносульфонил
-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо/4,5-б/ /
/5,4-б/пиридин

Целевое соединение получают из 100 мг
/0,2 ммоль/ соединения из примера 25 с после
кипячения обратным холодильником в
течение 3 ч с 209 мкл /2,44 ммоль/
изопропиламина в 5 мл толуола,
концентрирования и хроматографии на
SiO₂ (ЕЕ) с выходом 45 мг.

Температура плавления: 113-114 °С

Rf/SiO₂, ЕЕ/СН₃ОН 20:1/ 0,36

Ms /FAB/ 506 /М + Н/

Пример 27

2-н-Бутил-3-//2'-аллиламинокарбонилсуль
фонил-бифенил-4-ил-/метил-3Н-имидазо/4,5-б
/ / /5,4-б/пиридин

Целевое соединение получают путем
взаимодействия соединения, примера 25 б/ с
аллилизотиоцианатом аналогично способу,
описанному в примере 20 а.

Температура плавления: 121 °С

Rf/SiO₂, ЕЕ/СН₃ОН 20:1/ 0,26

MS/FAB/ 504 /М + Н/

Пример 28

2-н-Бутил-3-//2'-н-пропиламинокарбонила
миносульфонил-бифенил-4-ил-/метил-3Н-имида
зо-/4,5-б/ / /5,4-б/ пиридин

150 мг /0,3 ммоль/ соединения примера
25с/ в 5 мл толуола с 295 мкл /3,6 ммоль/
н-пропиламина кипятят с обратным
холодильником в течение 3 ч.

Осуществляют концентрирование и
остаток подвергают хроматографии на
SiO₂ /ЕЕ/. Получают 90 мг целевого
соединения.

Температура плавления: 137-138 °С.

Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,2

MS /FAB/ 506/ М + Н/

Пример 29

2-н-Бутил-3-//2'-бензилоксикарбониламино
сульфонил-бифенил-4-ил-/метил-3Н-имидазол
-/4,5-б/ / /5,4-б/ пиридин

Целевое соединение получают из
соединения из примера 25 б и бензилового
эфира хлормуравьиной кислоты по способу,
описанному в примере 25 с.

Температура плавления: 85 °С

Rf/SiO₂, ЕЕ/СН₃ОН 20:1 0,29

MS /FAB/ 555 /М + Н/

Пример 30

2-Этил-7-метил-3-//2'-н-пропиламинокарбо
ниламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-им
идазо-/4,5-б/пиридин

а/

5 2-Этил-7-метил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин
10 г /65,3 ммоль/

2-Амино-4-метил-3-нитропиридина
подвергают гидрированию в 40 мл
тетрагидрофурана и 40 мл метанола в
10 присутствии никеля Ранея. Катализатор
отфильтровывают, растворитель удаляют,
остаток смешивают с этанольным раствором
HCl и осадившийся

2,3-диамино-4-метил-пиридин-гидрохлорид
отсасывают. 7 г этого гидрохлорида
15 растворяют в 57 г полифосфорной кислоты
/из 28,5 г Р₂О₅ и 28,5 г Н₃РO₄ /85-ной//,
смешивают с 1,26 мл пропионовой кислоты и
раствор перемешивают в течение 2 ч при
температуре 100°C. После охлаждения

20 выливают в ледяную воду, подщелачивают в
результате добавки Na₂CO₃ и многократно
экстрагируют с помощью ЕЕ. Объединенные
ЕЕ-фазы промывают насыщенным раствором
NaCl высушивают над Na₂SO₄.

25 концентрируют и остаток хроматографируют
на SiO₂ /ЕЕ/ СН₃ОН 5:1/. Получают 4,2 г
целевого соединения.

Rf/SiO₂, ЕЕ/СН₃ 5:1/ 0,4

MS /DCI/ 162 /М + Н/

б/

30 3-//2'-N,N-Диметиламиноформилсульфонамид
о-бифенил-4-ил/метил-/2-этил-7-метил-имида
зо/4,5-б/пиридин

3,1 г /19,26 ммоль/ Соединения из примера
30 а и 9,15 г /19,26 ммоль/ соединения из
35 примера 12 d /75%-ный/ в 200 мл абс. ДМФ в
присутствии 2,6 г /19,6 ммоль/
K₂CO₃ перемешивают в течение ночи при
комнатной температуре. Растворитель затем
удаляют, остаток обрабатывают СН₂Cl₂,
СН₂Cl₂ раствор промывают водой,

40 высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют.
Хроматография на SiO₂ /ЕЕ/ СН₃ОН /20:1/
дает 2,8 г целевого соединения. Температура
плавления: 168-170°C.

Rf/ЕЕ/СН₃ОН 20:1/ 0,13

MS /FAB/ 462 /М + Н/

с/

45 2-Этил-7-метил-3-//2'-сульфонамидобифенил-
4-ил-/метил-имидазо /4,5-б/пиридин

2,8 г /6,06 ммоль/ Соединения из примера
30b переводят в целевое соединение (2,2 г)
50 согласно способу, приведенному в примере
19 с.

Температура плавления: 211-212 °С

Rf/SiO₂, ЕЕ/СР₃ОН/ 0,35

MS /FAB/ 407 /М + Н/

б/

55 2-Этил-7-метил-3-[(2'-н-пропиламинокарбонил
аминосульфонилабифенил-4-ил)
-метил-имидазо/4,5-б/пиридин

60 Целевое соединение получают из
соединения примера 30 с и
н-пропилизотиоцианата по способу примера 20 а.
Из 70 мг /0,172 ммоль/ соединения 30 с
получают 43 мг целевого продукта.

Температура плавления: 215-220 °С

Rf/SiO₂, ЕЕ /СН₃ 20:1/ 0,36

MS /FAB/ 492 /М + Н/

Пример 31

2-Этил-3-//2'-этиламинокарбониламиносул

ьфонил
-бифенил-4-ил/метил-7-метил-имидазо/4,5-б/п
иридин

Целевое соединение получают из соединения примера 30 с и этилизоцианата по способу примера 20 а. температура плавления: 240 245°C

Rf/SiO₂, EE/ 0,14

MS /FAB/ 478 /M + H/

Пример 32

3-//2'-Аллиламинокарбониламиносульфони

л

-бифенил-4-ил/метил-/2-этил-7-метил-имидазо/4,5-б/пиридин

Получение целевого соединения осуществляют путем реакции взаимодействия соединения примера 30с аллилизотиоцианатом по способу примера 20а.

Температура плавления: 216 219 °C

Rf/SiO₂, EE/ 0,13

MS /SAB/ 490 /M + H/

Пример 33

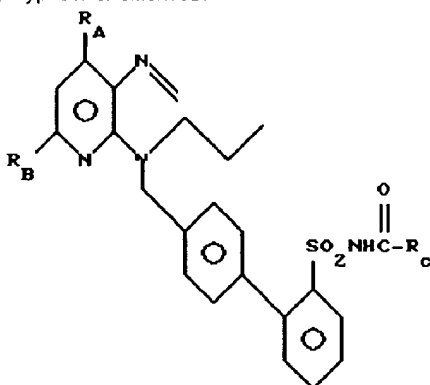
2-Этил-3-//2'-метоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил)метил-/7-метил-имидазо/4,5-б/пиридин

100 мг /0,245 ммоль/ Соединения из примера 30 с перемешивают с 171 мг /1,24 ммоль/ K₂CO₃, 62 мкл /0,62 ммоль/ диметилкарбоната и 25 мг DMAP в 10 мл диэтиленгликольдиметилового эфира в течение 2 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Затем осуществляют отгонку, остаток смешивают с раствором EE/KNH₂PO₄ органическую фазу отделяют и дважды промывают раствором KNH₂PO₄. Высушивание над Na₂SO₄, концентрирование и хроматография на SiO₂ дают 44 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/ 0,15

MS/FAB: 465 /M + H/.

Указанные в таблице примеры формулы Y получают аналогично приведенным в примерах 1 33 методикам из описанных структурных элементов:

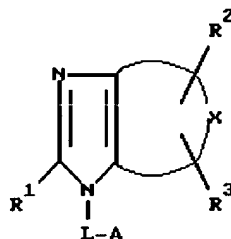


е

Формула изобретения:

1. Имидазо-аннелированные изо- и гетероциклы общей формулы I

5



10

где X моноциклический остаток с 4 атомами в кольце, в котором одна из CH-групп может быть заменена на N;

R¹ C₁ C₇-алкил;

R² и R³ одинаковые или различные, водород, карбоксил, C₁ C₆-алкил, C₁ C₄-алкоксикарбонил;

15

L C₁ C₃-алкандиол;

20

A остаток бициклического гетероцикла с 9 атомами в кольце, содержащий 1 атом S или 1 3 атома N, замещенный остатками R⁴ и R⁵, или бифенильный остаток, замещенный одинаковыми или разными остатками R⁴ и R⁵, причем A обязательно замещен по меньшей мере одним остатком R⁵;

25

R⁴ галоген, 2-тетразолил, -SO₂NH₂, циано;

R⁵ водород, C₁ C₄-алкил,

алкоксикарбонил, карбоксил, -SO₂-NHCONR⁶R⁷, -SO₂-NHCOOR⁷, -SO₂-N(COOR<M>⁷>7<D)2,

30

-SO₂N=CHN(CH₃)2, фенил, метилфенил;

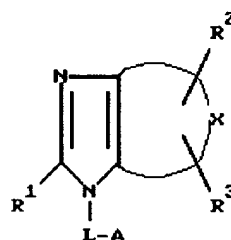
R⁶, R⁷ одинаковые или различные, водород, C₁ C₄-алкил, C₃ C₈-циклоалкил-C₁ C₄-алкил,

35

фенил-C₁ C₄-алкил, C₂ - C₆-алкенил или R⁶ и R⁷ образуют вместе с несущим их атомом азота гетероарил, который может быть частично или полностью гидрирован, а также их физиологически совместимые соли.

40

2. Способ получения соединения формулы I

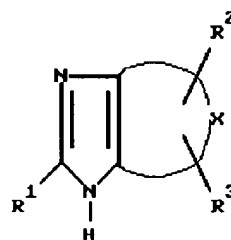


45

где радикалы принимают значения, определенные для формулы I п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы II

50

55



60

где R¹, R², R³ имеют указанные значения, алкилируют соединением формулы III

U L A,

где A и L имеют указанные значения;

U отщепляемая группа, в случае

необходимости временно введенные
защитные группы,
снова отщепляют с выделением целевого
продукта в свободном виде или в виде

физиологически приемлемой соли.

3. Соединение формулы I по п. 1,
проявляющее антагонистическое действие на
рецепторы ангиотензина II.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2076105 C1

RU 2076105 C1

RU 2076105 C1

RU 2076105 C1

При- мер	R _A	R _B	R _C	Температ. плавл. °C	R _f SiO ₂	M (FAB) (M+H)
34	-CH ₃	-H			0,15 (EE)	447
35	-CH ₃	-H			0,17 (EE)	461
36	-CH ₃	H			0,15 (EE)	445
37	-CH ₃	-H			0,3 (EE/CH ₃ OH 20:1)	509
38	-CH ₃	-H			0,2 (EE)	432
39	-CH ₃	-H			0,22 (EE)	508
40	-CH ₃	-H			0,2 (EE)	500
41	-CH ₃	-H			0,28 (EE/CH ₃ OH 20:1)	474
42	-CH ₃	H			0,16 (EE)	472
43	-CH ₃	H			0,18 (EE)	486
44	-CH ₃	H			0,3 (EE/CH ₃ OH 20:1)	446
45	-CH ₃	-CH ₃		120	0,15 (EE)	479
46	-CH ₃	-CH ₃			0,29 (EE)	555
47	-CH ₃	-CH ₃			0,3 (EE)	519
48	-CH ₃	-CH ₃		142	0,28 (EE)	507
49	-CH ₃	-CH ₃		217	0,2 (EE)	488
50	-CH ₃	-CH ₃		205	0,2 (EE)	492
51	-CH ₃	-CH ₃		204	0,2 (EE)	506
52	-CH ₃	-CH ₃		189-191	0,3 (EE)	518
53	-CH ₃	-CH ₃		198	0,2 (EE)	504